



29

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 100 64 991 A 1

(51) Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/5585
A 61 K 31/5575
A 61 K 31/519

DE 100 64 991 A 1

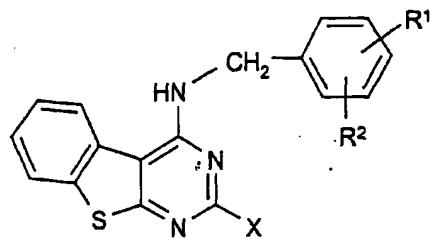
(21) Aktenzeichen: 100 64 991.2
(22) Anmeldetag: 23. 12. 2000
(43) Offenlegungstag: 27. 6. 2002

(71) Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

(72) Erfinder:
Eiermann, Volker, Dr., 63322 Rödermark, DE;
Eggenweiler, Hans-Michael, Dr., 64287 Darmstadt,
DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- (54) Pharmazeutische Formulierung enthaltend Thienopyrimidine und Prostaglandine oder Prostaglandinderivate (2)
(57) Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I



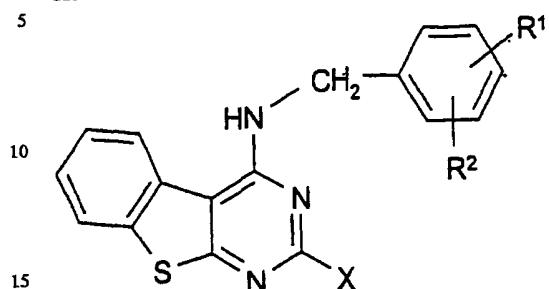
worin
R¹, R² und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Corpulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, erktiller Dysfunktion und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

DE 100 64 991 A 1



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V-Hemmer der Formel I



worin

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,

R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3–5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-,

20 X einfach durch R⁷ substituiertes R⁴, R⁵ oder R⁶,

R⁴ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1–10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,

R⁵ Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5–12 C-Atomen,

R⁶ Phenyl oder Phenylmethyl,

25 R⁷ COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I bedeuten,
und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat.

30 [0002] Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der Formulierung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, erektiler Dysfunktion und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

35 [0003] Pharmazeutische Formulierungen bestehend aus anderen Phosphodiesterase V (PDE V)-Hemmern zusammen mit einem Prostaglandin oder Prostaglandinderivat sind in der WO 00/15639 und WO 0015228 beschrieben.

[0004] Die Verwendung von (anderen) Phosphodiesterase IV oder V Hemmern in Kombination mit einem Prostaglandin oder Prostaglandinderivat zur lokalen Behandlung von erektiler Dysfunktion ist in der WO 9921558 beschrieben.

40 [0005] R.T. Schermuly et al. beschreiben im American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 160, 1500–6 (1999), die therapeutische Möglichkeit Prostaglandin 12 (PG12) in Aerosolform mit systemischen PDE Inhibitoren, vorzugsweise dual-selektiven PDE III/IV Inhibitoren, in niedriger Dosierung bei akutem und chronischen pulmonalem Hochdruck zu verwenden.

[0006] In Pneumologie (54, Suppl. 1, S42, 2000) wird von R. Schermuly et al. der Einfluß der PDE V-Inhibierung auf die durch Prostacyclin induzierte Vasorelaxation bei experimenteller pulmonaler Hypertonie beschrieben.

45 [0007] Der Erfundung lag die Aufgabe zugrunde, neue Arzneimittel in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die bessere Eigenschaften besitzen als bekannte, für die gleichen Zwecke verwendbare Arzneimittel.

[0008] Diese Aufgabe wurde durch das Auffinden der neuen Zubereitung gelöst.

50 [0009] Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze zeigen bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibition der cGMP-Phosphodiesterase (PDE V).

[0010] Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z. B. in J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) und ibid. 37, 2106 (1994) beschrieben.

[0011] Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z. B. in der WO 93/06104 beschrieben sind.

55 [0012] Die Affinität der erfundungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC₅₀-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50%ige Inhibition der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

[0013] Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z. B. W.J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

60 [0014] Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erektil Dysfunktion).

[0015] Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung von Impotenz ist z. B. in der WO 94/28902 beschrieben.

[0016] Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen. Diese biologische Wirkung kann z. B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310–1315 (1993) beschrieben wird.



DE 100 64 991 A 1

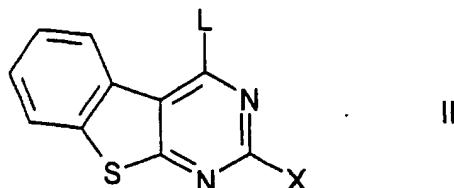
[0017] Die Inhibierung der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen.

[0018] Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierungen insbesondere zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck kann nachgewiesen werden, wie von E. Braunwald beschrieben in Heart Disease 5th edition, WB Saunders Company, 1997, chapter 6: Cardiac catheterization 177-200. 5

[0019] Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

[0020] Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie deren Salze werden durch ein Verfahren hergestellt, dadurch gekennzeichnet, daß man 10

a) eine Verbindung der Formel II



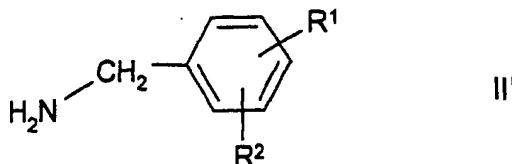
5

10

15

20

worin
X die angegebene Bedeutung hat, und
L Cl, Br, OH, SCH₃ oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,
mit einer Verbindung der Formel III 25



25

30

worin
R¹ und R² die angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt,
oder
b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z. B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt 40

35

40

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

[0021] Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z. B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate. 45

[0022] Vor- und nachstehend haben die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X und L die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

45

[0023] A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

[0024] In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl. 50

50

[0025] X bedeutet einen einfach durch R⁷ substituierten R⁴-, R⁵- oder R⁶-Rest.

55

[0026] R⁴ bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylenrest mit 1-10 C-Atomen, wobei der Alkylenrest vorzugsweise z. B. Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutyl, sek.-Butylen, Pentylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylopropylen, Hexylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropylen, lineares oder verzweigtes Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen bedeutet.

55

[0027] R⁵ bedeutet ferner z. B. But-2-en-ylen oder Hex-3-en-ylen. Ganz besonders bevorzugt ist Ethylen, Propylen oder Butylen.

60

[0028] R⁶ bedeutet Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen, vorzugsweise z. B. Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexylethylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.

65

[0029] R⁵ bedeutet auch Cycloalkyl mit vorzugsweise mit 5-7 C-Atomen. Cycloalkyl bedeutet z. B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

65

[0030] Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

70

[0031] Die Reste R¹ und R² können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Hydroxy, Alkyl, F, Cl, Br oder I oder zusammen Alkylen, wie z. B. Propylen, Butylen oder Pentylen, ferner Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z. B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy.

75



DE 100 64 991 A 1

- [0032] Der Rest R⁷ bedeutet vorzugsweise z. B. COOH, COOCH₃, COOC₂H₅, CONH₂, CON(CH₃)₂, CONHCH₃ oder CN.
- [0033] Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d. h. unabhängig voneinander sind.
- [0034] Gegenstand der Erfindung sind insbesondere solche pharmazeutischen Formulierungen enthaltend ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat und mindestens eine Verbindung der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ie ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch
- 10 in Ia
X durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder CN substituiertes R⁴, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;
- in Ib
R¹ und R² zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O,
X durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder CN substituiertes R⁴, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;
- 15 in Ic
R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,
R¹ und R² zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O,
X durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder CN substituiertes R⁴, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;
- in Id
10 R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,
R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O,
X einfach durch R⁷ substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,
R⁷ COOH oder COOA,
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
- 25 Hal F, Cl, Br oder I bedeuten;
- in Ie
15 R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,
R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O,
X einfach durch R⁷ substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,
- 30 R⁷ COOH oder COOA,
A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
Hal F, Cl, Br oder I bedeuten.
- [0035] Gegenstand der Erfindung ist vorzugsweise eine Formulierung enthaltend 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure sowie dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat. Bevorzugt ist neben der freien Säure das Ethanolaminsalz.
- [0036] Bevorzugt sind Prostaglandine oder Prostaglandinderivate ausgewählt aus der Gruppe PGE₀, PGA₁, PGB₁, PGF_{1α}, PGA₂, PGB₂, 19-Hydroxy-PGA₁, 19-Hydroxy-PGB₁, 19-Hydroxy-PGA₂, 19-Hydroxy-PGB₂, PGE₃, PGF_{3α}, Alprostadil (PGE₁), Dinoprost (PGF₂), Dinoprostone (PGE₂), Epoprostenol Natrium (PGI₂; Prostacyclin Natrium), Gemeprostadil, Iloprost, Latanoprost, Misoprostol, Sulprostone, Carboprost Thromethamin, Dinoprost Thromethamin, Lipoprost, Metenoprost, Tiaprost.
- [0037] Bevorzugt sind besonders Prostaglandine oder Prostaglandinderivate ausgewählt aus der Gruppe Alprostadil (PGE₁), Dinoprost (PGF₂), Dinoprostone (PGE₂), Epoprostenol Natrium (PGI₂; Prostacyclin Natrium), Gemeprost, Iloprost, Latanoprost, Misoprostol, Sulprostone, Carboprost Thromethamin, Dinoprost Thromethamin, Lipoprost, Metenoprost, Tiaprost.
- [0038] Besonders bevorzugt ist PGE₁ oder Prostacyclin, insbesondere bevorzugt ist Prostacyclin.
- [0039] Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.
- [0040] In den Verbindungen der Formeln II oder III haben R¹, R², R³, R⁴, X und n die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.
- [0041] Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).
- [0042] Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.
- [0043] Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.
- [0044] Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.
- [0045] Verbindungen der Formel II können z. B. durch Umsetzung mit POCl₃ aus den entsprechenden Hydroxypyrimidinen erhalten werden, die aus Thiophenderivaten und CN-substituierten Alkylencarbonsäureestern aufgebaut werden (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)).
- [0046] Die Darstellung der Hydroxypyrimidine erfolgt entweder durch Dehydrierung entsprechender Tetrahydrobenzthienopyrimidinverbindungen oder nach der für die Herstellung von Pyrimidinderivaten üblichen Cyclisierung von

DE 100 64 991 A 1

2-Aminobenzthiophen-3-carbonsäure-derivaten mit Aldehyden oder Nitrilen (z. B. Houben Weyl E9b/2).

[0047] Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°, vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

[0048] Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

5

[0049] Als inerte Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylo; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glycolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -mono-ethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

10

[0050] Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z. B. indem man einen Ester oder eine Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert.

[0051] Estergruppen können z. B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

20

[0052] Carbonsäuren können z. B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden. Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitride.

25

[0053] Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inertem Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

[0054] So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

30

[0055] Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z. B. Ethanolamin.

[0056] Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inertem Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

35

[0057] So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

40

[0058] Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z. B. Ethanolamin.

[0059] Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inertem Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfinsäure, Ethandisulfinsäure, 2-Hydroxyethansulfinsäure, Benzolsulfinsäure, p-Toluolsulfinsäure, Naphthalin-mono- und -disulfinsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

50

[0060] Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Formulierungen enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat sowie enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

55

[0061] Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen geschieht insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei werden die Wirkstoffe zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

[0062] Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulga-

60

65

DE 100 64 991 A 1

- 5 toren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine. Sie können ferner als Nasensprays verabreicht werden.
[0063] Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.
- 10 [0064] Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung der beschriebenen pharmazeutischen Zubereitungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, erektiler Dysfunktion und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.
- 15 [0065] Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung der erfindungsgemäßen Formulierungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.
- 20 [0066] Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V Hemmer und mindestens ein Prostaglandin oder ein Prostaglandinderivat zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.
- 25 [0067] Die Bestandteile der neuen pharmazeutischen Zubereitung werden vorzugsweise kombiniert verabreicht. Sie können aber auch einzeln gleichzeitig oder aufeinanderfolgend verabreicht werden.
- [0068] Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von
- (a) einer wirksamen Menge an 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz
- 30 und
- (b) einer wirksamen Menge eines Prostaglandins oder Prostaglandinderivates.
- 35 [0069] Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z. B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz und des Prostaglandins oder Prostaglandinderivates gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.
- 40 [0070] Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.
- 45 Massenspektrometrie (MS):
EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) ($M+H$)⁺

Beispiel 1

- 50 [0071] 3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester [erhältlich durch Cyclisierung von 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäuremethylester mit 3-Cyanpropionsäuremethylester, Dehydrierung mit Schwefel und nachfolgender Chlorierung mit Phosphoroxichlorid/Dimethylamin] und 3-Chlor-4-methoxybenzylamin ("A") in N-Methylpyrrolidon werden 5 Stunden bei 110° gerichtet. Das Lösungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester als farbloses Öl.
- [0072] Analog erhält man durch Umsetzung von "A" mit 2-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-essigsäuremethylester mit 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäuremethylester.
- 55 [0073] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin mit 3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester.
- [0074] Analog erhält man durch Umsetzung von "A" mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester mit 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester.
- 60 [0075] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester mit 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester.
- [0076] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

DE 100 64 991 A 1

- mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester
 [0077] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester 5
 [0078] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
 mit 7-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester
 [0079] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin mit 7-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester 10
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.
 [0080] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
 mit 2-[4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohex-1-yl]-essigsäuremethylester
 2-[4-(4-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester. 15
 [0081] Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin mit 2-[4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohex-1-yl]-essigsäuremethylester
 2-[4-(4-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester.
 [0082] Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin 20
 mit 3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
 3-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester;
 mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
 4-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester;
 mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester 25
 5-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester.
 [0083] Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
 mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexancarbonsäuremethylester
 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester und durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin 30
 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester.

Beispiel 2

- [0084] 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester wird in Ethylenlycolmonomethylether gelöst und nach Zugabe von 32%iger NaOH 5 Stunden bei 110° gerührt. Nach Zugabe von 20%iger HCl wird mit Dichlormethan extrahiert. Durch Zugabe von Petrolether erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, F. 218°. 35
 [0085] Die ausgefallenen Kristalle werden in Isopropanol gelöst und mit Ethanolamin versetzt. Nach Kristallisation erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz. 40
 [0086] Analog erhält man die Verbindungen
 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, F. 225°; Ethanolaminsalz F. 150°,
 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 210°; Ethanolaminsalz F. 141°; 45
 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Hydrochlorid, F. 245°.
 [0087] Analog erhält man aus den unter Beispiel 1 aufgeführten Estern die nachstehenden Carbonsäuren:
 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure,
 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, 50
 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,
 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,
 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,
 2-[4-(4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,
 2-[4-(4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure, 55
 3-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure,
 4-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure,
 5-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäure,
 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz, F. 167°; 60
 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz, F. 143°.

Beispiel 3

- [0088] Eine Mischung von 1,5 g 4-(4-Chlorbenzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenylcarbonsäuremethylester ("B"), hergestellt durch Dehydrierung der entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydrobenzthieno[2,3-d]-pyrimidinverbindung mit Schwefel und nachfolgender Chlorierung mit Phosphoroxichlorid/Dimethylamin, und 1,5 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin in 20 ml N-Methylpyrrolidon wird 4 Stunden auf 110° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird wie üblich aufgearbei- 65

DE 100 64 991 A 1

- 5 tet. Man erhält 2,6 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäuremethylester, F. 203–204°.
- [0089] Analog Beispiel 2 erhält man aus 1,2 g des Esters daraus 1,0 g
5 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Ethanolaminsalz F.
189–190°.
- [0090] Analog Beispiel 1 erhält man aus "B" und 3,4-Methylendioxybenzylamin
10 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäuremethylester und daraus durch Esterhydrolyse
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Natriumsalz, F. >260°.
- [0091] Analog erhält man die Verbindung
15 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure, Ethanolaminsalz, F. 130°; und
4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure, Ethanolaminsalz, F. 202°.

15

Beispiel 4

- [0092] 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure und
1, 2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2 Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäurechlorid.
- [0093] Man überführt in wässriges Ammoniak, röhrt eine Stunde und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid.

Beispiel 5

- 25 [0094] 1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid zugegeben. Es wird eine Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionitril.

30

Beispiel 6

- [0095] Analog den Beispielen 1, 2 und 3 erhält man durch Umsetzung der entsprechenden Chlor-pyrimidinderivate mit 3,4-Ethylendioxybenzylamin die nachstehenden Carbonsäuren
35 4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,
3-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,
5-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,
7-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,
2-[4-(4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,
40 4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,
4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Zers. 220–230°;
4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, Ethanolaminsalz, F. 252°;
4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.
- [0096] Analog erhält man durch Umsetzung mit 3,4-Dichlorbenzylamin die nachstehenden Verbindungen
45 4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,
3-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,
5-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 160°;
7-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,
2-[4-(4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,
50 4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,
4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure,
4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.
- [0097] Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-ethoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen
55 4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,
4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,
3-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,
5-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,
7-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,
2-[4-(4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)cyclohexancarbonsäure,
4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, F. 185–187°;
- 60 4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure,
4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.
- [0098] Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-isopropoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen
65 4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,
3-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,
5-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;
7-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,
2-[4-(4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,
4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,



DE 100 64 991 A 1

4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure, F. 240-241°;
4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.
[0099] Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5

[0100] Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I, 100 g des Prostaglandins oder Prostaglandinderivates und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg jedes Wirkstoffs.

10

Beispiel B: Suppositorien

15

[0101] Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I, von 20 g eines Prostaglandins oder Prostaglandinderivates mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg jedes Wirkstoffs.

Beispiel C: Lösung

20

[0102] Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 1 g eines Prostaglandins oder Prostaglandinderivates, 9,38 g NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g Na₂HPO₄ · 12 H₂O und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

25

[0103] Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I, 500 mg eines Prostaglandins oder Prostaglandinderivates mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

30

[0104] Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 1 kg eines Prostaglandins oder Prostaglandinderivates, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg jedes Wirkstoffs enthält.

35

Beispiel F: Dragees

40

[0105] Analog Beispiel E werden Tabletten geprägt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

45

[0106] 2 kg Wirkstoff der Formel I und 2 kg eines Prostaglandins oder Prostaglandinderivates werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg jedes Wirkstoffs enthält.

50

Beispiel H: Ampullen

55

[0107] Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I und 1 kg eines Prostaglandins oder Prostaglandinderivates in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg jedes Wirkstoffs.

50

Beispiel I: Inhalations-Spray

60

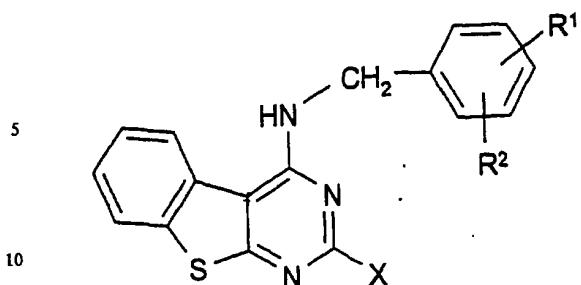
[0108] Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I und 14 g eines Prostaglandins oder Prostaglandinderivates in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg jedes Wirkstoffs.

55

Patentansprüche

65

1. Pharmazeutische Formulierung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I



worin
 R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,
 R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-,
 X einfach durch R⁷ substituiertes R⁴, R⁵ oder R⁶,
 R⁴ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können,
 R⁵ Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,
 R⁶ Phenyl oder Phenylmethyl,
 R⁷ COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,
 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und
 Hal F, Cl, Br oder I bedeuten,
 und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat.
 2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin
 X durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder CN substituiertes R⁴, Phenyl oder Phenylmethyl bedeutet;
 und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat.
 3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin
 R¹ und R² zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-,
 X durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder CN substituiertes R⁴, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;
 und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat.
 4. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin
 R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,
 R¹ und R² und zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-,
 X durch COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA oder CN substituiertes R⁴, Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;
 und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat.
 5. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin
 R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,
 R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-,
 X einfach durch R⁷ substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,
 R⁷ COOH oder COOA,
 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 Hal F, Cl, Br oder I bedeuten;
 und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat.
 6. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, worin
 R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OH, OA oder Hal,
 R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder -O-CH₂-CH₂-O-,
 X einfach durch R⁷ substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,
 R⁷ COOH oder COOA,
 A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
 Hal F, Cl, Br oder I bedeuten;
 und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat.
 7. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß



DE 100 64 991 A 1

Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

- (a) 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- (b) 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- (c) 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- (d) 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- (e) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- (f) 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure;

(g) 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbon-säure;

(h) 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoësäure;

(i) 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure;

(j) 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure und/oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat.

8. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, enthaltend mindestens 4-[4-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz und mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat.

9. Pharmazeutische Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 8, worin das Prostaglandin oder Prostaglandinderivat ausgewählt ist aus der Gruppe Alprostadil (PGE₁), Dinoprost (PGF₂), Dinoprostone (PGE₂), Epoprostenol Natrium (PGI₂; Prostacyclin Natrium), Gemeprost, Iloprost, Latanoprost, Misoprostol, Sulprostone, Carboprost Thromethamin, Dinoprost Thromethamin, Lipoprost, Metenoprost, Tiaprost.

10. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 9, worin das Prostaglandin PGE₁ oder Prostacyclin bedeutet.

11. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 10, worin das Prostaglandin Prostacyclin bedeutet.

12. Pharmazeutische Formulierung nach einem der vorhergehenden Ansprüche enthaltend einen oder mehrere Träger- und/oder Hilfsstoffe.

13. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, erktiler Dysfunktion und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

14. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

15. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz

und

(b) einer wirksamen Menge eines Prostaglandins oder Prostaglandinderivates.

16. Verwendung einer pharmazeutischen Zubereitung enthaltend mindestens einen Phosphodiesterase V Hemmer und mindestens ein Prostaglandin oder ein Prostaglandinderivat zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Behandlung von pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), Cor pulmonale und/oder Rechtsherzinsuffizienz.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Juni 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/49649 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/519,
A61P 9/08, 15/10

Hans-Michael [DE/DE]; Erbacher Strasse 49, 64287
Darmstadt (DE). EIERMANN, Volker [DE/DE];
Geranienstrasse 18, 63322 Rödermark (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13913

(74) Anwalt: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Straße
250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. November 2001 (28.11.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(30) Angaben zur Priorität:
100 63 221.1 19. Dezember 2000 (19.12.2000) DE
100 63 884.8 21. Dezember 2000 (21.12.2000) DE
100 64 991.2 23. Dezember 2000 (23.12.2000) DE

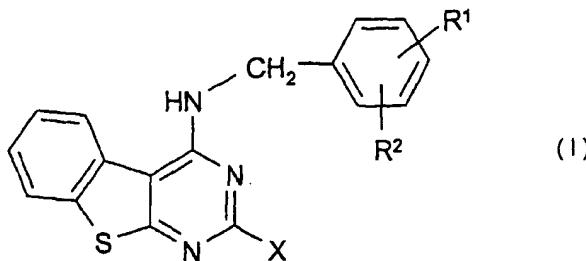
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Straße 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EGGENWEILER,

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING THIENOPYRIMIDINES AND ANTITHROMBOTICS,
CALCIUM ANTAGONISTS, PROSTAGLANDINS OR PROSTAGLANDIN DERIVATIVES (2)

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNG ENTHALTEND THIENOPYRIMIDINE UND ANTITHROM-
BOTICA, CALCIUM-ANTAGONISTEN, PROSTAGLANDINE ODER PROSTAGLANDINDERIVATE (2)



(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical formulation containing at least one compound of formula (I) wherein R¹, R², and X have the same meaning as cited in claim 1, and the physiologically acceptable salts thereof and/or solvates and a) at least one antithrombotic or b) at least one calcium antagonist or c) at least one prostaglandin or prostaglandin derivative for producing a medicament for treating angina, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive heart failure (CHF), chronic obstructive

pulmonary disease (COPD), pulmonary heart disease, right ventricular failure, atherosclerosis, permeability conditions of reduced cardiovascular patency, peripheral vascular illnesses, cerebral apoplexy, bronchitis, allergic asthma, chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumours, kidney failure, cirrhosis of the liver and for treating female sexual problems.

(57) Zusammenfassung: Pharmazeutische Zubereitung enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I) worin R¹, R² und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate und a) mindestens ein Antithromboticum oder b) mindestens einen Calcium-Antagonisten oder c) mindestens ein Prostaglandin oder Prostaglandinderivat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen (CHF), chronischer obstruktiver pulmonaler Krankheit (COPD), cor pulmonale, Rechtsherzinsuffizienz, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

WO 02/49649 A2

?FAM DE10064991/PN

1 Patent Groups
** SS 1: Res 3

SS 2

?LI MAXL SET

1/3 DWPI - (C) Thomson Derwent- image
AN - 2002-549427 [59]
XR - 2002-539682 2002-539753
XA - C2002-155924
TI - Pharmaceutical preparation, useful for the treatment of cardiovascular and pulmonary diseases, comprises benzothienopyrimidine derivatives and calcium antagonists
DC - B02 B05 C02 C03
PA - (MERE) MERCK PATENT GMBH
IN - EGGENWEILER H; EIERMANN V
NP - 1
NC - 1
PN - DE10063884 A1 20020627 DW2002-59 A61K-031/519 12p *
AP: 2000DE-1063884 20001221
PR - 2000DE-1063884 20001221
IC - A61K-031/519
AB - DE10063884 A
NOVELTY - A pharmaceutical preparation (A), comprises one or more benzothienopyrimidine derivatives (I) and one or more calcium antagonists.
- DETAILED DESCRIPTION - A pharmaceutical preparation (A), comprises one or more benzothienopyrimidine derivatives of formula (I) and one or more calcium antagonists.
- R1, R2 = H, A, OA, OH or halo; or
- R1 + R2 = 3-5C alkylene, O-CH2-CH2, CH2-O-CH2, O-CH2-O or O-CH2-CH2-O;
- X = R4, R5 or R6 (monosubstituted with R7);
- R4 = 1-10C alkylene (with 1 or 2 CH2 optionally replaced by -CH=CH-);
- R5 = 5-12C cycloalkyl or 5-12C cycloalkylalkylene;
- R6 = phenyl or benzyl;
- R7 = COOH, COOA, CONH2, CONHA, CON(A)2 or CN;
- A = 1-6C alkyl; and
- halo = F, Cl, Br or I.
- ACTIVITY - Cardiant; Antianginal; Hypotensive; Antiatherosclerotic; Cerebroprotective; Antiinflammatory; Antiasthmatic; Antiallergic; Ophthalmological; Cytostatic; Hepatotropic; Gynecological.
- No biological data available.
- MECHANISM OF ACTION - Phosphodiesterase V inhibitor; Calcium antagonist.
- No biological data available.
- USE - (A) is used in human and veterinary medicine for the treatment of pulmonary hypertension, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cor pulmonale and right ventricular insufficiency, angina, hypertension, atherosclerosis, conditions caused by a reduced cardiac flow, peripheral vascular disorders, apoplexy, bronchitis, allergic and chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumors, kidney insufficiency, liver cirrhosis or female sexual disorders.
- ADVANTAGE - The preparation has improved properties compared with prior art preparations, e.g. WO 0015639 . (Dwg.0/0)
TF - TECHNOLOGY FOCUS
- PHARMACEUTICALS - Preferred Components: Compound (I) is 4-(4-(3-chloro-4-methoxybenzylamino)-benzothieno(2,3-d)pyrimidin-2-yl)-cyclohexanecarboxylic acid ethanolamine salt.
- The calcium antagonist is selective and is especially:
- (a) a dihydropyridine derivative, preferably amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine,

nitrendipine, lacidipine, nilvadipine, manidipine, barnidipine or lercanidipine;
 - (b) a phenylalkylamine derivative, preferably verapamil or gallopamil;
 - (c) a benzothiazepine derivative, preferably diltiazem; or
 - (d) a different selective antagonist, preferably mibepradil.
 - Alternatively, the calcium antagonist is non-selective and is especially fendiline, bepridil, lidoflazine or perhexiline.

MC - CPI: B06-D05 B06-E03 B06-F05 B07-D03 B07-D04D B07-D05 B07-D11 B10-A15
 B10-B04B B14-D02 B14-D07A B14-E10C B14-F01 B14-F02B B14-F02F3 B14-F07
 B14-H01 B14-K01A B14-K01D B14-N03 B14-N04 B14-N10 B14-N12 B14-P02
 B14-S12 C06-D05 C06-E03 C06-F05 C07-D03 C07-D04D C07-D05 C07-D11
 C10-A15 C10-B04B C14-D02 C14-D07A C14-E10C C14-F01 C14-F02B C14-F02F3
 C14-F07 C14-H01 C14-K01A C14-K01D C14-N03 C14-N04 C14-N10 C14-N12
 C14-P02 C14-S12

UP - 2002-59
 UP4 - 2002-09

2/3 DWPI - (C) Thomson Derwent- image
 AN - 2002-539753 [58]
 XR - 2002-539682 2002-549427
 XA - C2002-153145
 TI - Pharmaceutical preparation useful for the treatment of e.g. cardiovascular and pulmonary diseases, containing benzothienopyrimidine derivatives and prostaglandin compounds
 DC - B02 B05 C02 C03
 PA - (MERE) MERCK PATENT GMBH
 IN - EGGENWEILER H; EIERMANN V
 NP - 1
 NC - 1
 PN - DE10064991 A1 20020627 DW2002-58 A61K-031/5585 12p *
 AP: 2000DE-1064991 20001223

PR - 2000DE-1064991 20001223
 IC - A61K-031/5585 A61K-031/519 A61K-031/5575
 AB - DE10064991 A
 NOVELTY - A pharmaceutical preparation contains one or more benzothienopyrimidine derivatives (I) and one or more prostaglandins or their derivatives.
 - DETAILED DESCRIPTION - A pharmaceutical preparation contains one or more benzothienopyrimidine derivatives of formula (I), their salts and solvates, and one or more prostaglandins or their derivatives.
 - R1 and R2 = H, A, OA, OH, or halo or R1 and R2 together form 3-5C alkylene, OCH₂CH₂, CH₂OCH₂, OCH₂O, or OCH₂CH₂O;
 - X = R4, R5 or R6 monosubstituted with R7;
 - R4 = 1-10C alkylene with 1 or 2 CH₂ optionally replaced by CH=CH;
 - R5 = 5-12C cycloalkyl or 5-12C cycloalkylalkylene;
 - R7 = COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂, or CN;
 - A = 1-6C alkyl;
 - halo = F, Cl, Br, or I.
 - ACTIVITY - Cardiant; antianginal; hypotensive; antiatherosclerotic; cerebroprotective; antiinflammatory; antiasthmatic; antiallergic; ophthalmological; cytostatic; hepatotropic; vasotropic; gynecological.
 - MECHANISM OF ACTION - Phosphodiesterase V inhibitor.
 - USE - The preparation is especially useful in human and veterinary medicine for the treatment of pulmonary hypertension, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cor pulmonale and right ventricular insufficiency. It can also be used for the treatment of angina, hypertension, atherosclerosis, conditions caused by a reduced cardiac flow, peripheral vascular disorders, apoplexy, bronchitis, allergic and chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumors, kidney insufficiency, liver cirrhosis, erectile dysfunction and female sexual disorders.
 - ADVANTAGE - The preparation has improved properties compared with prior art preparations, see e.g. WO 0015639, WO 0015228 and WO 9921558. (Dwg.0/0)

TF - TECHNOLOGY FOCUS
 - PHARMACEUTICALS - Preferred Components: Compound (I) is 4-(4-(3-chloro-4-methoxybenzylamino)-benzothieno(2,3-d)pyrimidin-2-yl

-cyclohexanecarboxylic acid ethanolamine salt. The prostaglandin component is alprostadil (PGE1), dinoprost (PGF2), dinoprostone (PGE2), epoprostenol sodium (PGI2; prostacyclin sodium), gemeprost, iloprost, latanoprost, misoprostol, sulprostone, carboprost thromethamine, dinoprost thromethamine, lipoprost, metenoprost or tiaprost, especially PGE1 or prostacyclin, particularly prostacyclin.

MC - CPI: B04-H03 B06-F05 B14-D07A B14-E10C B14-F01 B14-F02B B14-F02F
B14-F07 B14-G02A B14-H01 B14-K01 B14-L06 B14-N03 B14-N04 B14-N10
B14-N12 C04-H03 C06-F05 C14-D07A C14-E10C C14-F01 C14-F02B C14-F02F
C14-F07 C14-G02A C14-H01 C14-K01 C14-L06 C14-N03 C14-N04 C14-N10
C14-N12

UP - 2002-58

UP4 - 2002-09

3/3 DWPI - (C) Thomson Derwent- image

AN - 2002-539682 [58]

XR - 2002-539753 2002-549427

XA - C2002-153131

TI - Pharmaceutical formulation containing phosphodiesterase V inhibitor, preferably benzothienopyrimidine derivative, and antithrombotic agent, useful e.g. for treating pulmonary hypertension or congestive heart failure

DC - B02 C02

PA - (MERE) MERCK PATENT GMBH

IN - EGGENWEILER H; EIERMANN V

NP - 3

NC - 98

PN - DE10063221 A1 20020620 DW2002-58 A61K-031/519 26p *

AP: 2000DE-1063221 20001219

- WO200249649 A2 20020627 DW2002-58 A61K-031/519 Ger

AP: 2001WO-EP13913 20011128

DSNW: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE
DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR
KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PH PL PT RO RU
SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW
DSRW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW
MZ NL OA PT SD SE SL SZ TR TZ UG ZM ZW

- AU200226362 A 20020701 DW2002-64 A61K-031/519

FD: Based on WO200249649

AP: 2002AU-0026362 20011128

PR - 2000DE-1063221 20001219; 2000DE-1063884 20001221; 2000DE-1064991

20001223

IC - A61K-031/519 A61P-009/08 A61P-015/10

AB - DE10063221 A

NOVELTY - New pharmaceutical formulations (I) contain:

- (A) at least one of phosphodiesterase V inhibitors and their salts and solvates; and
- (B) at least one antithrombotic agent.
- DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are included for:
 - (i) a kit consisting effective amounts of 4-(4-(3-chloro-4-methoxybenzylamino)-benzothieno (2,3-d)-pyrimidin-2-yl)-cyclohexanecarboxylic acid ethanolamine salt (A1) and (B) contained in separate packages; and
 - (ii) the use of (A1) for the production of a medicament for treating pulmonary hypertension, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cor pulmonale and/or right cardiac insufficiency.
- ACTIVITY - Antianginal; hypotensive; cardiant; antiarteriosclerotic; vasotropic; cerebroprotective; antiinflammatory; antiasthmatic; antiallergic; ophthalmological; cytostatic; nephrotropic; hepatotropic.
- MECHANISM OF ACTION - Phosphodiesterase V inhibitor.
- USE - (I) is used for treating angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cor pulmonale, right cardiac insufficiency, atherosclerosis, peripheral atherosclerosis, reduced patency of cardiac blood vessels, vascular diseases, apoplexy, bronchitis, chronic or allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumors, renal insufficiency, liver cirrhosis or female sexual dysfunction

(especially pulmonary hypertension, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, cor pulmonale and/or right cardiac insufficiency) (all claimed).

- ADVANTAGE - (I) have superior properties to prior art medicaments for the same purposes. (Dwg.0/0)

TF - TECHNOLOGY FOCUS

- PHARMACEUTICALS - Preferred Component (A): (A) are benzo (4,5) thieno (2,3-d) pyrimidine derivatives of formula (A') or their salts and/or solvates.

- R1, R2 = H, A, OA, OH or halo;

- or R1 + R2 = 3-5C alkylene, OCH₂CH₂, CH₂OCH₂, OCH₂O or OCH₂CH₂O;

- X = R4, R5 or R6, all monosubstituted by R7;

- R4 = 1-10C alkylene (optionally having 1 or 2 CH₂ groups replaced by CH=CH);

- R5 = cycloalkyl or cycloalkylene having 5-12C;

- R6 = phenyl or benzyl;

- R7 = COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂ or CN;

- A = 1-6C alkyl.

- Preferably in (A'):

- X = 2-5C alkylene, cyclohexyl, phenyl or benzyl, all monosubstituted by R7;

- R7 = COOH or COOA.

- The most preferred compound (A) is (A1); 10 other preferred compounds (A) are specified in the claims, e.g. the free base corresponding to (A1), 3-(4-(3-chloro-4-methoxybenzylamino)-benzothieno (2,3-d)-pyrimidin-2-yl)-propionic acid, 4-(4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno (2,3-d)-pyrimidin-2-yl)-butyric acid and 4-(4-(3,4-methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno (2,3-d)-pyrimidin-2-yl)-benzoic acid.

Preferred Component (B): The antithrombotic agents (B) are selected from:

- (i) vitamin K antagonists, specifically dicoumarol, phenindione, warfarin, phenprocoumone, acenocoumarol, ethyl-biscoumacetate, clorindione, diphenadione or tioclofarol,

- (ii) heparin compounds, specifically heparin, antithrombin III, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, parnaparin, reviparin, danaparoid, tinzaparin or sulodexide,

- (iii) thrombocyte aggregation inhibitors, specifically ditazole, cloricromen, picotamide, clopidogrel, ticlopidine, acetylsalicylic acid, dipyridamole, calcium carbassalate, epoprostenol, indobufen, iloprost, abciximab, tirofiban, alopixipar or intrifiban,

- (iv) enzymes, specifically streptokinase, alteplase, anistreplase, urokinase, fibrinolysin, brinase, reteplase or saruplase,

- (v) factor Xa or factor VIIa inhibitors or

- (vi) other antithrombotic agents, specifically defibrotide, desirudin, lepirudin or blood platelet glycoprotein receptor IIb/IIIa antagonists.

MC - CPI: B04-B03B B04-C01G B04-C02 B04-G21 B04-L02 B04-L04 B04-N02 B04-N03 B04-N04 B04-N06 B06-A01 B06-A02 B06-D01 B06-D09 B06-F03 B06-F05 B07-D04B B07-D05 B07-E01 B10-C04 B10-F02 B14-C03 B14-D07A B14-F01 B14-F01D B14-F02 B14-F02B B14-F07 B14-G02A B14-H01B B14-J01 B14-K01A B14-N03 B14-N10 B14-N12 B14-P02 C04-B03B C04-C01G C04-C02 C04-G21 C04-L02 C04-L04 C04-N02 C04-N03 C04-N04 C04-N06 C06-A01 C06-A02 C06-D01 C06-D09 C06-F03 C06-F05 C07-D04B C07-D05 C07-E01 C10-C04 C10-F02 C14-C03 C14-D07A C14-F01 C14-F01D C14-F02 C14-F02B C14-F07 C14-G02A C14-H01B C14-J01 C14-K01A C14-N03 C14-N10 C14-N12 C14-P02

UP - 2002-58

UP4 - 2002-09

UE - 2002-58; 2002-64

UE4 - 2002-09; 2002-10

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)